綜 説

動脈硬化の成因*

村 上 元 孝** 関 本 博 黒 田 満 彦
中 田 勲 中 井 継 彦

まえがき

動脈硬化は長年にわたる悪感作の結果であることに間違いないが、悪感作としては脂肪、高血圧、蔗糖、煙草、各種のストレスなどがあげられている。中でも脂肪が目の仇にされている。これらの一つ一つが動脈硬化の成因に占める役割について記述すべきであろうが、紙数の関係もあり、高血圧、中性脂肪の役割についてのべ、責を果したいと思う。

I. 高血圧の役割

高血圧は動脈硬化を促進するといわれているが、両疾患は全く別個の疾患単位であることには間ちがいない。硬化を促進する証としては(1)剖検例で血圧の高いものに大動脈硬化、冠動脈硬化、脳動脈硬化が強いこと、(2)実験的高血圧家兎にコレステロールを投与すると、アテローム形成が顕著となること、(3)ヒトの大動脈縮窄症で狭窄の中枢部が末梢部に比し動脈硬化が強いこと、大動脈分岐部閉塞を外科的に除去すると末梢部に動脈硬化がすみやかに進展すること、全く同様の成績がコレステロール投与家兎、甲状腺摘出家兎でみられること、(4)立位をとる人では下垂部の動脈圧が高いが、それに応じて腹部大動脈硬化は胸部大動脈のそれより強く、下肢の動脈硬化は上肢のそれより強

いこと、(5)静脈、ことに腸間膜静脈では血清脂質値は最高を示すが、通常硬化はみられず、静脈圧が慢性に上昇する時始めて、例えば静脈瘤、動静脈瘻、門脈圧亢進などで硬化のみられること、(6)肺動脈は通常硬化を示さぬが、肺動脈圧が長期に上昇する時には硬化がみられる。実験的肺高血圧家兎にコレステロールを投与すると、肺動脈に顕著なアテロームの形成をみること、(7)冠動脈異常で、左冠動脈が肺動脈より、右冠動脈が大動脈より出る場合、長期間生存例では左冠動脈硬化はほとんど認められないが、右冠動脈には顕著なアテローム形成をみた例の報告¹⁾などがあげられている。

その機序として先ず考えられることは、高血圧がコレステロールをふくめて血漿脂質、血漿蛋白の動脈壁内侵入を容易にするのではないかということである。著者ら²⁾は色素をラベルしたアルブミン溶液または β -リポ蛋白を多量にふくむ血清を大動脈壁に加圧すると、加圧の程度に平行して色素または β -リポ蛋白が増量するとの成績を得ており、上述の機序の可能性を示している。また Wilens³⁾は血清で灌流した摘出腸骨動脈中の脂質量は灌流圧に平行すると報告している。第二の可能性は高血圧の影響を受けて動脈壁にアテローム形成を容易にするような方向に変化させるのではないかという点である。例えば Holander ら⁴⁾は実験的大動脈縮窄動物で脂質の沈着の前に ムコ多糖類の増加を認め、Fisher ら⁵⁾は *in vitro* で大動脈切片の酸素消費量を検し、高血圧家兎のそれは増加していると、Deming ら⁶⁾も高血圧ラットではコレステロールの吸収、排泄には異常をみとめた

* Pathogenesis of Arteriosclerosis

** 金沢大学医学部第二内科
Mototaka Murakami et al.: The 1st Dept.
Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University.

図 1

いが、radioactive labelled acetate からのコレステロール合成の増加をみとめ、これは *in vitro* で摘出大動脈片においてもみとめられ、正常のその20倍に達し、高血圧ラット大動脈壁のコレステロールの増加は血中コレステロールの動脈壁内侵入では説明不能で、合成の増加を考慮すべきであるとしている。また倉持ら⁷⁾は Goldblatt 型高血圧ウサギの大動脈壁内の酸性粘液多糖類を測定、その増量は高血圧の程度とよく平行したとしている。Hauss ら⁸⁾は高血圧ウサギの大動脈、頸動脈では、肉眼的に、または光顕的、電顕的に他になんらの変化をみとめない時期にすでに mesenchym の反応をみるとしている。

ところで、Goldblatt 法にしたがい、実験的高血圧を家兎に作製する際、腎動脈の狭窄の程度を第一次側の内径を 0.65 mm、第二次側を 1.1 mm にして、手術間隔を 1 週間にすると、高い頻度で大動脈、冠動脈に硬化様病巣を、脳には出血を招来し得る。大動脈は肉眼的に一部が丘状にもりあがったいわゆる Elastofibrosis 様の変化と動脈瘤様の変化がみとめられ、その初期の組織像では細胞の増殖を伴った内膜の肥厚と中膜の筋線維の壊死などがみとめられる。この際 Sudan 染色で脂肪の沈着はみとめられない。動脈瘤様の変化を示す部位では、中膜の広汎な壊死と石灰化がみられる。冠動脈には、かなり小さい動脈にも脂質の関与を伴わない Elastofibrosis 様の硬化像をみとめる。また炭末処理により RES 系を block した家兎に、両側腎動脈狭窄を行なうと、Goldblatt 単独ウサギに比べ、血圧の上昇には有意の差はみとめない

ほぼ正常型：D～D

偏側型：D～B, D～A, C～A, C～B,

不整型：D～C, C～C,

両側型：A～A, B～B, A～B,

図 2 ^{131}I -Hippuran レノグラム類型

が、早期に死亡し、大動脈病変も強く、また脳出血も高率である。かように脳出血、大動脈病変がほぼ平行して動いているところから共通の血管傷害因子により惹起されるものと考え、種々検索の結果現在腎皮質から血管透過性活性のきわめて強い、Renin とは異なる物質を得ている。

この物質はマウスの尾静脈より静注すると、脳に出血を招来し、赤血球凝集阻止試験で血中の本物質の測定を行なうと、Goldblatt ウサギでは著明に増量し、脳出血例では新鮮例にきわめて高率に高値を示している。前述の Goldblatt ウサギの大動脈では筋線維がまずおかされるので、微小電極を用い、筋細胞の膜電位に及ぼす影響から検討してみた。すなわち筋細胞は実験直前にラット大腿直筋をとり出し、自家製のチャンバーに 37°C に加温したリンゲル液中に装着し、 $7\sim 15\text{M}\Omega$ のガラス電極を使用し、電極挿入後筋細胞周囲をリンゲル液、腎皮質血管透過性亢進因子を含む活性溶液、 56°C 、30分の孵置により非活性化した透過性亢進因子をふくむ溶液を灌流しながら膜電位の変化を測定したところ、腎血管透過性亢進物質には図 1 のごとく、あきらかに筋細胞膜の安定化を障害する作用がみとめられ、非活性化溶液や対照リンゲルでは急激な膜電位の変化は認められなかった。従って腎の血管透過性亢進因子は動脈壁筋細胞にも同様に作用する可能性を否定できない^{2)9)~13)}。

図 3 ^{203}Hg -Neohydrin 腎シンチグラム類型

臨床的に Goldblatt 型の高血圧がどの程度に存在するかが問題であろう。Foster ら¹⁴⁾は腎動脈撮影から拡張期高血圧 403 例中 87 例に動脈硬化性腎動脈狭窄を発見、男子では 40 代 25%，50 代 58%，60 代 84%，女子ではそれぞれ 11%，40%，38%としている。さらに Howard and Stamey test と腎静脈のレニン活性値から 40 例の significant のものと 47 例の nonsignificant のものに分け、Significant: Nonsignificant の比は 40 代 8/12，50 代 18/20，60 代 13/10としている。著者ら¹⁵⁾は Hg^{203} による腎スキャン、 I^{131} -Hippuran によるレノグラムで高血圧例ことに脳血管傷害ではかなり高率に左右差を認めている。すなわち、腎シンチグラムはほぼ正常型、左右差型、部分的欠損型、両側不鮮明型、レノグラムはほぼ正常型、偏側型、不整型、両側型のそれぞれ 4 類型に分け観察した(図 2, 3)。高血圧 213 例の腎シンチグラムは正常型 37.6%，左右差型 21.6%，部分的欠損型 9.4%，両側不鮮明型 31.4%，レノグラムはほぼ正常型 28.2%，偏側

型 23.5%，不整型 25.3%，両側型 23.1%で、左右差型、偏側型は 93~80%の確率で偏腎性高血圧を示唆し、両側不鮮明型、両側型は高い血圧の持続による腎の全般的な二次的变化を示す所見と考えられ、部分的欠損型、不整型の一部には高血圧の原因となる疾患が含まれると考えると、高血圧群全体において偏腎性高血圧の占める割合は 20~25%程度と推定される。また脳出血 25 例(平均年令 54.0 年，平均血圧 182—118 mmHg)の腎シンチグラムはほぼ正常型 16.0%，左右差型 32.0%，部分的欠損型 12.0%，両側不鮮明型 40.0%，レノグラムはほぼ正常型 8.0%，偏側型 36.0%，不整型 24.0%，両側型 32.0%で、ほぼ同年輩の合併症を有しない 74 例(平均年令 51.0 年，平均血圧 183~103 mmHg)の腎シンチグラムはそれぞれ、31.1%，12.1%，8.1%，48.7%，レノグラムは 27.0%，14.0%，27.0%，31.1%で、脳出血群、高血圧群と比較すると、両側不鮮明型、両側型の割合にはほとんど差を認めないが、左右差型、偏側

型が約2.5倍で、推計学的にも有意であった ($p < 0.05$)。脳硬塞群も脳出血群とはほぼ同様の傾向を示したが、やや不鮮明であった。また高血圧を眼底出血22例、眼底出血(一)102例に分け比較すると、腎シンチグラムで左右差型はそれぞれ27.3%、12.7%、レノグラムの偏側型はそれぞれ36.5%、20.6%と出血群に多かったが、推計学的には有意でなかった。要するに高血圧群の中になんか高率に偏腎性あるいは腎血管性と思われる型のものが存在することは事実で、Goldblatt ウサギの場合のごとく、脳出血の発症と密接な関係を思わせる成績である。著者らは腎皮質血管壁透過性亢進因子が関与するものと考えているが、もしそうであればこのような因子を介して、動脈硬化をさらに促進する可能性も考えられる。しかもかような機序の行なわれるチャンスは決して少なくないということである。

また Schmitt¹⁵⁾は ^3H -Thymidin の大動脈壁へのとりこみは血圧上昇後1時間以内に増し、内膜、中膜、外膜のいずれにもみられ、壁細胞の分裂に刺激をあたえるとしている。

最近の豊富な降圧剤を使用することによって上述の高血圧による動脈硬化の進展を抑え得るか否かは問題である。悪性高血圧症では降圧剤により予後が明らかによくなることは諸家の成績はよく一致している。この方面の業績として信頼度の高いものは Veterans Administration Cooperative Study¹⁷⁾¹⁸⁾である。拡張期血圧115~130mmHgの群では合併症の比は control 群では治療群の14倍に達し、control 群では高血圧の進展、脳血管傷害、解離性動脈瘤、心不全、心筋硬塞、眼底所見の増悪などの合併症がみられ、拡張期血圧の高い高血圧では降圧剤の効果は誠に顕著である。拡張期血圧90~114mmHg群の5年間にわたる観察では発症の危険率は治療群では55%から18%に低下し、高血圧または動脈硬化に関係のある死亡はコントロール群では19例、治療群は8例と減じ、十分な降圧治療は心不全、脳卒中の予防にはきわめて有効であるが、冠疾患の発症の予防にはあまり顕著な効果はないとしている。

しかし冠疾患は高血圧例に発生する率の高いことは衆知の事柄である。例えば Yater¹⁹⁾は第二次大戦の退役軍人の追跡調査から、Dawber & Kannel²⁰⁾は Framingham Study から冠疾患と高血圧の密接な関係をあきらかにし、Epstein²¹⁾はコレステロール、高血圧のいずれかの増加が存在する時には、冠疾患の発生は2倍となるとしている。この成績が正しいとすれば、前述の Veteran Administration Cooperative Study の降圧期の冠疾患の予防効果が少ないことに合致していない。これは動脈硬化が徐々に進む疾患のため差が出るためにはもっと長期間の観察を要するためかも知れない。

II. 中性脂肪

近時、臨床的に血清中性脂肪の増加と冠疾患の発症の間に密接な関係の存在することがあきらかにされている。一方動物にアテロームを作る際、コレステロールを投与しない場合の成績は動脈病変、血清脂質に関してかなりまちまちである。その中で、2, 3の報告が動脈病変がコレステロールによるものと多少異なっていることに気付いている。例えば8%の割合に hydrogenated coconut oil をふくむ semisynthetic diet (コレステロールを含有しない) で家兎を飼養すると、アテロームを作ることができることとされている。これらの動物は著明な高脂血症を呈し、遊離型、エステル型コレステロール、中性脂肪の増加を伴い(磷脂質の増加はそれ程著明でない)、肝ではエステル型コレステロールの増加がみとめられる。この血清脂質の増加の原因を hydrogenated coconut oil に求むべきか、多価不飽和脂酸の欠乏によるものか、不明とされている。Wigand²²⁾はこの際にみられる血管病変はコレステロール投与家兎のそれに本質的に差がないとし、Lambert²³⁾も purified high fat rations で(コレステロールを含まない)ほぼ同様の成績を得ている。ただ Wigand らはこれらの家兎ではコレステロール投与家兎でみられる大動脈壁のムコ多糖類の増加はみられず、またしばしば中膜の石灰化をみるとしている。この中膜の石灰化はアテローム病変のみ

図4 牛脂投与家兎の冠動脈硬化

とめられないか、ごく軽微な例にもみられ、アテローム病変とは並行関係なく、中膜傷害のみられる部位の内膜では脂質沈着を容易ならしめるようにも思われ、また大動脈に **Kinking** をきたす。心臓の病変もコレステロール投与家兎のそれと大差はなく、冠動脈の太いところの変化も大したことはないが、乳頭筋の動脈が強くおかされ、しかもそこから病変が始まるとしている。

三谷²⁴⁾は7羽の家兎に水素添加椰子油1日10g、150日間経口投与したところ、1羽に大動脈硬化をみとめている。この大動脈硬化は心臓起始部から弓部にかけて、灰白色、半米粒大の散在する硬化像で、中膜弾力線維の走行が不規則となり、粗解し、部分によっては断裂、変性、壊死などの破壊的病変があり、壊死の部分に **Sudan III** で淡紫紅色にそまる脂肪化、やや濃い紫青色をおびた石灰化がみられ、周囲に円形細胞浸潤があり、内膜にも病変は及び、一部は外膜に近く波及している。ラノリン飼育家兎の内膜の脂肪沈着を主体とし、動脈壁、ことに中膜の破壊的病変を欠くものとは本質的に異なっている。この際の血清リポ蛋白値の上昇は **Lanolin** 飼育群に比しはるかに緩徐で、また軽く、中性脂肪の担体である **Sf 20-400** リポ蛋白の増加の程度がコレステロールの担体である **Sf 0-20** リポ蛋白の増加よりも著しく、人のリポ蛋白脂肪構成と比較すると、**Sf 20-400** リポ蛋白では近似した脂酸構成を示している。

著者の一人中井²⁵⁾は家兎にカロリーの30%を牛脂で置換、62週にわたって観察したところ、大動脈には肉眼的にも組織学的にも変化をみと

めなかったが、冠動脈は図4のごとく、比較的管径の小さいものに変化が強く、**subintimal cell** の増殖、内弾性板の断裂を伴った **fibroelastic** の硬化像を示し、8羽中2羽は高度、1羽は中等度、2羽は軽度の変化で、また2羽には硬塞様の大きな血栓をみとめた。その間中性脂肪には有意な増加はなく、コレステロールは有意に増加しているが、その値は $68 \pm 21 \text{ mg/dl}$ で、人の場合を考えると、その正常値より遙かに低い値である。そのためか大動脈はアテロームを示していない。冠動脈病変は **Sudan** 染色で染色されず、脂肪の関与しない病変である。血圧には異常はみとめられないが、耐糖能には異常があり、腎に糖尿病性腎症に類似した変化、すなわち腎糸球体にヒアリン様物質の沈着によるびまん性および結節性の病変をみとめた。

また **Connor** ら²⁶⁾は3種の植物性飽和脂肪を総カロリーの44.8%に当る量で家兎を飼育し、**cocoa butter, hydrogenated vegetable oil shortening** では高コレステロール血症はきたさず、**coconut oil** では当初4カ月上昇するが、後下降を示し、**coconut oil, hydrogenated vegetable oil shortening** 投与群では大動脈にアテロームをみとめず、**cocoa butter** 群の約半数にアテローム（軽度）をみとめたとしている。大動脈のコレステロール含量は **coconut** 群、**cocoa butter** 群で僅かに増加し、中等量のコレステロールを添加するとコレステロールは著明に増加し、高度なアテロームが生ずる。

要するに血清中性脂肪は最近動脈硬化、ことに冠疾患と密接な関係があるとされているが、中性脂肪投与による血管病変についての成績は少なく、また結論を得られていない。血清脂質に関してもコレステロールの著しい増加を報ずるものもあり、著明な変化をきたさないとするものもあり、その結果はまちまちで、これらは家兎の種類によるちがいによる場合もあろうし、中性脂肪中にふくまれる少量のコレステロールにもとづくものもあろう。著者らの使用した牛脂中には1.6%の割合にコレステロールがふくまれているためか、僅かながらコレステロールの上昇をみとめている。コレステロールの増加をみ

図5 牛脂投与家兎の硬塞様肝臓

る場合通常アテローム形成がみられているが、コレステロールの変化の僅かな場合は肉眼的変化なしとするものの他に、Wigand らのごとく石灰沈着、三谷のごとく中膜壊死の報告がみられる。著者は大動脈には変化をみなかったが、冠動脈に、しかも小さい動脈に Fibroelastosis 型の脂肪の関与しない病変をみとめ、しかもこれがかかなり高度で、8羽中2羽に心筋硬塞様の大きな肝臓をみとめた(図5)。大動脈の中膜の筋線維が先ずおかされ、次いで壊死、弾力線維の断裂、石灰沈着は Goldblatt 型家兎、蔗糖投与家兎のごとく、脂コレステロールの関与しない型の病変にみられ、この際冠動脈には Fibroelastosis 型の硬化がみられている。従ってWigand ら、三谷、著者らの成績は同一方向の病変をみているものと考えられる。脂肪と動脈硬化を論ずる場合、コレステロール以外は問題にされていないが、中性脂肪はコレステロールとはちがった形で動脈病変の成り立ちに関与している可能性を十分銘記すべきであろう。しかも著者の成績が示すごとく、冠動脈硬化の成り立ちに大きな役割を演じていると考えられる。この点血清中性脂肪と冠疾患の間の密接な関係とよく一致している。

むすび

動脈硬化の成因に占める高血圧と中性脂肪の役割をとりあげてみた。その理由は高血圧は動脈硬化を促進するといわれているが、その機械的因子がまん然と強調されているにすぎないからで、また人の Goldblatt 型高血圧は決して少なくなく、腎性因子が硬化に促進的に働いてい

る可能性があり、別の見方からの研究が必要なことを述べたかったからである。また中性脂肪はアテロームの形成に関与するように漠然と考えられているが、中膜の筋細胞の傷害、壊死、石灰化などの変化を主として招来し、コレステロールとは機序を異にしていることを強調したかったためである。

文 献

- 1) Burch, G.E., & De Pasquale, N.P.: Am. J. Med., **37**; 159, 1964.
- 2) 村上元孝, 他: 最新医学, **18**(4); 783, 1963.
- 3) Wilens, S.L.: Science, **114**; 389, 1951.
- 4) Hollander, W., Madoff, I. M., Kramsch, D. M., Yagi, S.: Circulation, **30** (Suppl. 3); 15, 1964.
- 5) Fisher, E.R., & Geller, J.H.: Circulation, Res., **8**; 820, 1960.
- 6) Daly, M., Deming, Q.B., Raef, V.M. & Brun, L.M.: J. Clin. Invest., **42**; 1606, 1963.
- 7) 倉持ら: 第11回日本脈管学会, 1970年11月.
- 8) Hauss, W.H., Schmitt, G., Junge-Hülsing, G., Themann, H., u. Kienecker, R.: Z. Kreislauff., **58**(1): 61, 1969.
- 9) 村上元孝: 脈管学, **6**(2); 33, 1966.
- 10) 村上元孝: 日本医師会雑誌, **55**(3); 471, 1966.
- 11) 安村昭芳: 日循誌, **31**(10); 1457, 1967.
- 12) 永井忠之: 日循誌, **31**(9); 1391, 1967.
- 13) 村上元孝: 日内会誌, **59**(10); 1027, 1970.
- 14) Foster, J.H., Rhamy, R.K., Oatés, J.A., Klatte, E.C., Burko, H.C., & Michelakis, A. M.: Am. J. Med., **46**(5); 741, 1969.
- 15) 保志場一郎: 十全医学会雑誌, **75**(3): 2101, 1967.
- 16) Schmitt, G., Knoche, H., Junge-Hülsing, G., Koch, R., u. Hauss, W.H.: Z. Kreislauff., **59**(6); 481, 1970.
- 17) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: JAMA, **202**; 1028, 1967.
- 18) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: JAMA, **213**(7); 1143, 1970.
- 19) Yater, W., Trauma, A., Brown, W., Fitzgerald, R., Geisler, M., & Wilcox, B.: Am. Heart. J., **36**; 334, 1948.
- 20) Dawber, T.R., & Kannel, W.B.: Modern Concepts Cardiovasc. Dis., **30**; 671, 1961.

- 21) Epstein, F.H.: J. chron. Dis., **18**; 735, 1965.
 - 22) Stormby, N.G., & Wigand, G.: J. Atherosclerosis Res., **3**(2); 103, 1963.
 - 23) Lambert, G.F., Miller, J.P., Olsen, R.T., & Frost, D.V.: Proc. Soc. exper. Biol. Med., **97**; 544, 1958.
 - 24) 三谷 洋: 日循誌, **25**; 353, 1961.
 - 25) 中井 継彦: 日循誌, **35**(4); 465, 1971.
 - 26) Connor, W.E., Rohwedder, J.J., & Armstrong, M.L.: Circulation Research, **20**(6); 685, 1967.
-